

**NOUVELLE ASSOCIATION D'UN ANTI-ATHEROTHROMBOTIQUE ET D'UN
ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE**

La nouvelle invention a pour objet une nouvelle association d'un anti-athérotrombotique et d'un antiagrégant plaquettaire et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

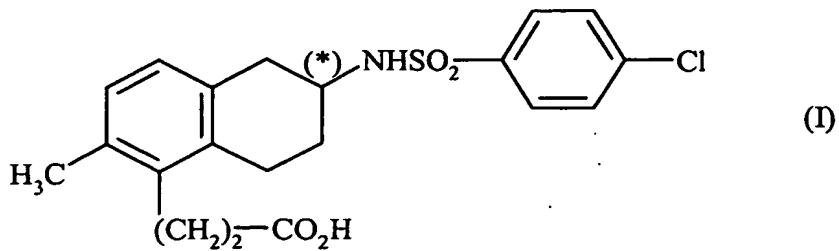
5 Plus spécifiquement, la présente invention concerne l'association d'un antagoniste spécifique des récepteurs TP et de clopidogrel.

Le thromboxane A₂ (TXA₂) est un métabolite instable de l'acide arachidonique qui est impliqué dans la pathogenèse de nombreuses maladies cardiovasculaires. Le thromboxane A₂ est un puissant activateur des plaquettes mais également un puissant vasoconstricteur 10 qui possède des propriétés prolifératives et pro-adhésives cellulaires.

Le TXA₂ et d'autres métabolites de l'acide arachidonique tels que les endoperoxydes (PGG₂-PGH₂), les HETE et les isoprostanes exercent leur activité par le biais de récepteurs communs nommés récepteurs TP (thromboxane - prostaglandines - endoperoxydes).

15 Récemment, de nombreux travaux de recherche ont été effectués dans le but de prévenir les phénomènes liés à la production excessive de thromboxane A₂ dans les systèmes cardiovasculaire et neurovasculaire. Parmi ces antagonistes, ceux décrits dans le brevet EP 648 741 se sont avérés de puissants et sélectifs antagonistes des récepteurs TP, actifs par voie orale et ayant une longue durée d'action.

Plus particulièrement, le composé (A) de formule (I) :



20 sous forme racémique ou d'isomère optiquement pur ainsi que ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, s'est avéré être un puissant anti-athérotrombotique.

Le composé A est un antagoniste spécifique des récepteurs TP, plus particulièrement un antagoniste spécifique du thromboxane A₂ et des récepteurs des prostaglandines-endoperoxides (PGG₂-PGH₂) qui lui confère un puissant effet athérothrombotique.

De manière générale, la formation d'un thrombus après la rupture d'une plaque d'athérome 5 résulte de l'interaction entre les plaquettes circulantes et le collagène de la lame basale de l'endothélium vasculaire exposée au flux sanguin. Ce phénomène est nommé athérothrombose.

Le collagène est présent dans la lame basale de la paroi vasculaire et est le facteur déterminant de la thrombogénicité des lésions athéromateuses chez l'homme comme chez 10 l'animal.

L'adhésion plaquettaire aux fibres du collagène intervient via le récepteur au collagène et implique l'adhésion des plaquettes, leur activation et leur agrégation.

L'activation des plaquettes est accompagnée de la libération de deux principaux agonistes, l'ADP et le thromboxane A₂ qui se lient à leurs récepteurs respectifs (P2Y, TP) sur les 15 plaquettes adjacentes et amplifient l'adhésion et l'agrégation plaquettaire.

L'ADP est également présent dans le sang en tant que médiateur circulant, alors que le thromboxane A₂ est un puissant médiateur secondaire formé dans les plaquettes activées à partir de l'acide arachidonique via la cyclo-oxygenase 1.

Le thromboxane A₂ non seulement favorise la thrombose mais induit également un 20 dysfonctionnement de la paroi vasculaire (vasoconstriction) et favorise la prolifération et l'infiltration inflammatoire de la paroi.

Parmi les traitements antiplaquettaires disponibles actuellement, l'aspirine permet l'inhibition de la production plaquettaire issue du thromboxane A₂, le clopidogrel, quant à lui, inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP.

L'ADP et le thromboxane A₂ jouent un rôle important et complémentaire dans la formation du thrombus artériel.

Le composé A agit en bloquant l'agrégation plaquettaire induite par le thromboxane A₂ et les autres ligands des récepteurs TP, quelle que soit leur origine, plaquettaire ou 5 extraplaquettaire.

Il agit de plus en inhibant la vasoconstriction induite par le thromboxane A₂ et en s'opposant au dysfonctionnement endothérial et à la prolifération ainsi qu'à l'inflammation de la paroi vasculaire.

Nous avons maintenant découvert chez l'Homme que l'association du composé A avec le 10 clopidogrel permettait de façon surprenante d'obtenir une synergie d'activité antithrombotique.

En effet, le composé A et le clopidogrel agissant sur des voies complètement différentes de l'agrégation plaquettaire, il était particulièrement judicieux d'associer ces deux composés afin d'envisager une nouvelle approche thérapeutique.

15 De manière surprenante, il s'est avéré que l'association du composé A et du clopidogrel permettait d'obtenir une importante synergie d'activité qu'aucun enseignement de la littérature ne pouvait laisser prévoir. Cette association a permis d'améliorer l'effet antithrombotique évalué par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire *ex-vivo* induite par le collagène.

20 Lors de ce test, il a été montré que l'activité antithrombotique du composé A est potentialisée en présence de clopidogrel et augmente de manière extrêmement importante et totalement non prévisible. En outre cette association présente un bon profil d'acceptabilité.

25 Dans les associations selon l'invention, le composé (A) et le clopidogrel peuvent se présenter sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables.

- 4 -

Parmi les sels d'addition du composé (A), on peut citer à titre non limitatif les sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable comme les sels de sodium, de potassium, de *tert*butylamine, de diéthylamine, etc...

A titre préférentiel, le sel utilisé sera le sel de sodium.

5 Parmi les sels d'addition du clopidogrel, on préférera l'hydrogénosulfate.

Dans les associations selon l'invention, le composé (A) possède préférentiellement la configuration absolue (R).

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques renfermant une association du composé (A) et de clopidogrel, éventuellement sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés.

10 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermatiques, etc...

15 La posologie est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient.

Dans les compositions selon l'invention, les quantités des principes actifs sont comprises entre 1 et 300 mg pour le composé (A) et entre 10 et 600 mg pour le clopidogrel.

20 Les compositions selon l'invention sont donc utiles pour le traitement des maladies cardiovasculaires dans lesquelles l'activation des récepteurs TP est impliquée ainsi que pour le traitement des conséquences de ces maladies. Ces conditions incluent à titre non limitatif le syndrome coronaire aigu, l'angor stable ou instable, le dysfonctionnement endothérial, les maladies vasculaires liées à l'athérosclérose, l'hypertension, le diabète,

- 5 -

l'insuffisance cardiaque, la prévention et le traitement des troubles du système vasculaire, cardiovasculaire ou neurovasculaire, et des troubles thromboemboliques associés notamment à l'athérosclérose, la fibrillation auriculaire, les gestes chirurgicaux invasifs en cardiologie, neurologie, pathologie vasculaire et radiologie (angioplastie, pose de stents, 5 pontages, cathéters...).

Mesure de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène :

10 mg du composé A et 75 mg de clopidogrel ont été administrés par voie orale pendant trois jours à 18 volontaires, traités au préalable par 75 mg de clopidogrel pendant 7 jours. L'effet de l'association du composé A et du clopidogrel a été comparé aux effets du 10 composé A et du clopidogrel administrés séparément.

Lors de ce test, le pourcentage d'inhibition de l'agrégation plaquettaire ex-vivo induite par le collagène (5 μ g/ml) a été calculé par mesure de l'agrégation plaquettaire sur plasma citraté riche en plaquettes (PRPc) à l'aide d'un agrégomètre.

Les résultats obtenus sont les suivants :

15 – l'administration du composé A seul conduit à 35 % d'inhibition,
– l'administration du clopidogrel seul conduit à 11 % d'inhibition,
– l'administration de l'association du composé A et du clopidogrel conduit à 62 % d'inhibition.

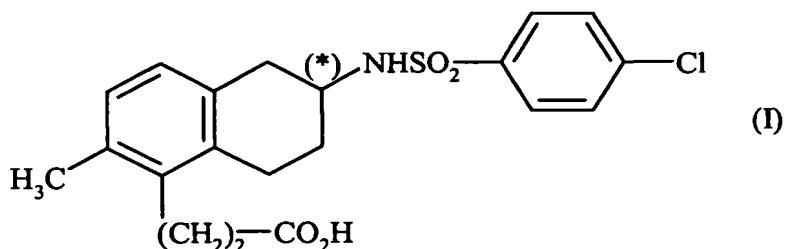
20 Les résultats montrent très clairement que l'administration de ces deux composés en association permet d'obtenir un effet synergique sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène.

Cet effet antiagrégant obtenu grâce à l'association est ainsi supérieur à la somme des effets des deux produits pris séparément. Rien dans la littérature ne pouvait laisser suggérer ce type de résultat.

25 Les résultats suggèrent que cette association peut s'avérer bénéfique dans les conditions aiguës ou chroniques où un effet antithrombotique majoré associé à un effet vasculaire est nécessaire (prise en charge en aigu ou prévention secondaire des maladies neurovasculaires ou cardiovasculaires...).

REVENDICATIONS

1- Association du composé (A) de formule (I) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable et de clopidogrel ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable :



5

2- Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'isomère optique de configuration (R).

3- Association selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'un sel de sodium.

10 4- Association selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3 caractérisée en ce que le clopidogrel est sous forme d'hydrogénosulfate.

15 5- Composition pharmaceutique contenant comme principes actifs une association du composé (A) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de clopidogrel ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes pharmaceutiquement acceptables.

6- Composition pharmaceutique selon la revendication 5 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'isomère optique de configuration (R).

- 7 -

7- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 ou 6 caractérisée en ce que le composé (A) est sous forme de sel de sodium.

8- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5, 6 ou 7 caractérisée en ce que le clopidogrel est sous forme d'hydrogénosulfate.

5 9- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 8 caractérisé en ce que les quantités de principes actifs sont respectivement comprises entre 1 et 300 mg pour le composé (A) et 10 et 600 mg pour clopidogrel.

10- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 9 utile pour le traitement des maladies cardiovasculaires dans lesquelles l'activation des 10 récepteurs TP est impliquée ainsi que pour le traitement des conséquences de ces maladies.

11- Composition pharmaceutique selon la revendication 10 utile pour le traitement du syndrome coronaire aigü, de l'angor stable ou instable, du dysfonctionnement endothérial, des maladies vasculaires liées à l'athérosclérose, à l'hypertension, au diabète et à l'insuffisance cardiaque, la prévention et le traitement des troubles du système vasculaire, 15 cardiovasculaire ou neurovasculaire, et des troubles thromboemboliques associés notamment à l'athérosclérose, la fibrillation auriculaire, les gestes chirurgicaux invasifs en cardiologie, neurologie, pathologie vasculaire et radiologie.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PO/FR2004/002489

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/18 A61K31/4365 A61P9/00
 // (A61K31/4365, 31:18)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, SCISEARCH, PASCAL, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/109543 A1 (OGLETREE MARTIN L) 12 June 2003 (2003-06-12) paragraph '0308!; claims 1,2 -----	1-11
A	KAKKOS S.K. ET AL: "S- 18886: Servier." CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, (1 SEP 2002) 3/9 (1324-1327)., 1 September 2002 (2002-09-01), XP008028385 abstract -----	1-11
A	EP 0 648 741 A (ADIR) 19 April 1995 (1995-04-19) cited in the application page 1, lines 1-6; examples 1,18-23 ----- -/-	1-11

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

17 January 2005

26/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Blott, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/002489

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>ANDERSON H V ET AL: "Platelet inhibition reduces cyclic flow variations and neointimal proliferation in normal and hypercholesterolemic-atherosclerotic canine coronary arteries."</p> <p>CIRCULATION. 6 NOV 2001, vol. 104, no. 19, 6 November 2001 (2001-11-06), pages 2331-2337, XP002313743</p> <p>ISSN: 1524-4539</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>	1-11
A	<p>YAO S K ET AL: "Combined ADP and thromboxane A2 antagonism prevents cyclic flow variations in stenosed and endothelium-injured arteries in nonhuman primates."</p> <p>CIRCULATION. UNITED STATES DEC 1993, vol. 88, no. 6, December 1993 (1993-12), pages 2888-2893, XP009028066</p> <p>ISSN: 0009-7322</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>	1-11
A	<p>HERMAN A G: "Rationale for the combination of anti-aggregating drugs"</p> <p>THROMBOSIS RESEARCH 15 SEP 1998 UNITED KINGDOM, vol. 92, no. 1 SUPPL. 1, 15 September 1998 (1998-09-15), pages S17-S21, XP000910424</p> <p>ISSN: 0049-3848</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/002489

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 2003109543	A1	12-06-2003	US	6509348 B1	21-01-2003
EP 0648741	A	19-04-1995	FR	2711139 A1	21-04-1995
			AT	146454 T	15-01-1997
			AU	676377 B2	06-03-1997
			AU	7582094 A	11-05-1995
			CA	2118102 A1	16-04-1995
			CY	2141 A	21-06-2002
			DE	69401190 D1	30-01-1997
			DE	69401190 T2	03-07-1997
			DK	648741 T3	09-06-1997
			EP	0648741 A1	19-04-1995
			ES	2098109 T3	16-04-1997
			GR	3022637 T3	31-05-1997
			HK	64397 A	23-05-1997
			JP	2859138 B2	17-02-1999
			JP	7188155 A	25-07-1995
			NZ	264703 A	26-09-1995
			US	5472979 A	05-12-1995
			ZA	9408082 A	05-06-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°
PCT/FR2004/002489

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/18 A61K31/4365 A61P9/00
//(A61K31/4365, 31:18)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, SCISEARCH, PASCAL, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2003/109543 A1 (OGLETREE MARTIN L) 12 juin 2003 (2003-06-12) alinéa '0308!; revendications 1,2 -----	1-11
A	KAKKOS S.K. ET AL: "S- 18886: Servier." CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, (1 SEP 2002) 3/9 (1324-1327)., 1 septembre 2002 (2002-09-01), XP008028385 abrégé -----	1-11
A	EP 0 648 741 A (ADIR) 19 avril 1995 (1995-04-19) cité dans la demande page 1, ligne 1-6; exemples 1,18-23 ----- -/-	1-11

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 Janvier 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26/01/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Blott, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2004/002489

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>ANDERSON H V ET AL: "Platelet inhibition reduces cyclic flow variations and neointimal proliferation in normal and hypercholesterolemic-atherosclerotic canine coronary arteries." CIRCULATION. 6 NOV 2001, vol. 104, no. 19, 6 novembre 2001 (2001-11-06), pages 2331-2337, XP002313743 ISSN: 1524-4539</p> <p>le document en entier</p> <p>-----</p>	1-11
A	<p>YAO S K ET AL: "Combined ADP and thromboxane A2 antagonism prevents cyclic flow variations in stenosed and endothelium-injured arteries in nonhuman primates." CIRCULATION. UNITED STATES DEC 1993, vol. 88, no. 6, décembre 1993 (1993-12), pages 2888-2893, XP009028066</p> <p>ISSN: 0009-7322</p> <p>le document en entier</p> <p>-----</p>	1-11
A	<p>HERMAN A G: "Rationale for the combination of anti-aggregating drugs" THROMBOSIS RESEARCH 15 SEP 1998 UNITED KINGDOM, vol. 92, no. 1 SUPPL. 1, 15 septembre 1998 (1998-09-15), pages S17-S21, XP000910424</p> <p>ISSN: 0049-3848</p> <p>le document en entier</p> <p>-----</p>	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

 Demande Internationale No
 PCT/FR2004/002489

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 2003109543	A1	12-06-2003	US	6509348 B1		21-01-2003
EP 0648741	A	19-04-1995	FR	2711139 A1		21-04-1995
			AT	146454 T		15-01-1997
			AU	676377 B2		06-03-1997
			AU	7582094 A		11-05-1995
			CA	2118102 A1		16-04-1995
			CY	2141 A		21-06-2002
			DE	69401190 D1		30-01-1997
			DE	69401190 T2		03-07-1997
			DK	648741 T3		09-06-1997
			EP	0648741 A1		19-04-1995
			ES	2098109 T3		16-04-1997
			GR	3022637 T3		31-05-1997
			HK	64397 A		23-05-1997
			JP	2859138 B2		17-02-1999
			JP	7188155 A		25-07-1995
			NZ	264703 A		26-09-1995
			US	5472979 A		05-12-1995
			ZA	9408082 A		05-06-1995